

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Juni 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/48099 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 317/32,
C07D 213/75, 333/24, 233/64, C07C 323/52, C07D
209/20, 295/135, 401/04, C07C 275/42, 311/45, C07D
413/04, A61K 31/175, 31/4402, 31/381, 31/4172

BARNES, Christopher [GB/DE]; Aleestrasse 21, 65812
Bad Soden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13545

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. November 2001 (21.11.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse, 64293 Darmstadt (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBOXYLIC ACID AMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC
DISEASES AND TUMOURS

(54) Bezeichnung: CARBONSÄUREAMIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON THROM-
BOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN UND TUMOREN

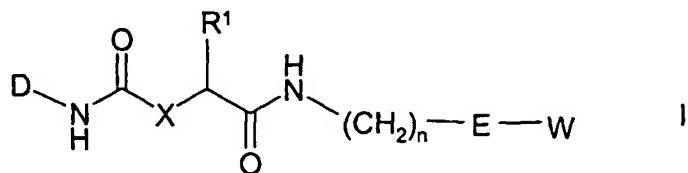
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein the variables have the following meanings: D means a phenyl or a pyridyl which is unsubstituted or is mono- or polysubstituted by Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² or CON(R²)₂; R¹ means H, Ar, Het, cycloalkyl or A, which can be substituted by OR², SR², N(R²)₂, Ar, Het, cycloalkyl, CN, COOR² or CON(R²)₂; R² means H or A, E means phenylene which can be mono- or polysubstituted by Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² or CON(R²)₂ or piperidin-1,4-diyl, W means AR, Het or N(R²)₂ and if E=piperidin-1,4-diyl, also R₂ or cycloalkyl; and X means NH or O. These compounds are inhibitors of the coagulation factor Xa and can be used for the prevention and/or therapy of thromboembolic diseases and for treating tumours.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin die Variablen die folgende Bedeutung haben, D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiertes Phenyl oder Pyridyl; R¹ H, Ar, Het, Cycloalkyl oder A, das durch OR², SR², N(R²)₂, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann; R² H oder A; E Phenyl, das ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann oder Piperidin-1,4-diyl, W AR, Het oder N(R²)₂ und falls E=Piperidin-1,4-diyl, auch R₂ oder Cycloalkyl, X NH oder O, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 02/48099 A1

CARBONSAUREAMIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON
THROMBOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN UND TUMOREN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiertes Phenyl oder Pyridyl,
- R¹ H, Ar, Het, Cycloalkyl oder A, das durch OR², SR², N(R²)₂, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann,
- R² H oder A,
- E Phenylen, das ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann, oder Piperidin-1,4-diyl,
- W Ar, Het oder N(R²)₂ und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,
- X NH oder O,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, COR², SO₂NR², SO₃H oder S(O)_mA substituiertes Phenyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclyus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der

unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, COR², SO₂NR², SO₃H oder S(O)_mA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0 oder 1,

m 0, 1 oder 2 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

Andere aromatische Amide sind in der WO 99/00121 und in der WO 00/39118 beschrieben. Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer

Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktvierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktiverter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibition von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibition des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibition des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibition des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Akti-

vität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reoaktion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

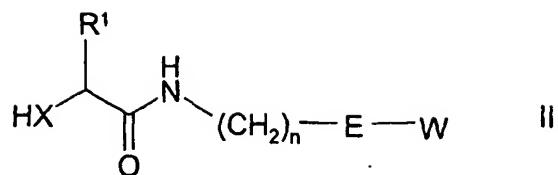
Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 , E , W , X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III



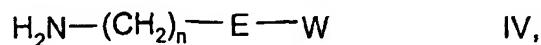
worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

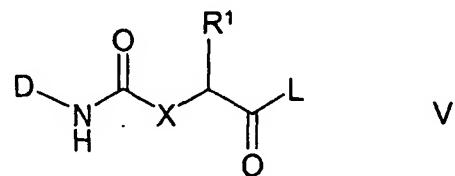
oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin E , W und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R¹, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

d) indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

c) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäß Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäß Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R¹, D, E, W und n die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-amino-phenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², SO₂A, COOR² oder CN substituiertes Phenyl.

Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Methylsulfonylphenyl.

Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-

Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann.

Het bedeutet bevorzugt z.B. Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, [2,1,3]-Benzothiadiazolyl, Oxazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl, gegebenenfalls durch Carbonylsauerstoff substituiert, wie z.B. 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl oder 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl.

Het bedeutet ganz besonders bevorzugt Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxo-piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl.

D bedeutet insbesondere z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl.

D bedeutet ganz besonders bevorzugt 4-Chlorphenyl oder 3-Chlor-2-pyridyl.

R¹ bedeutet vorzugsweise z.B. H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR², Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann.

R^1 bedeutet insbesondere z.B. H, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Cyclopropylmethyl, Thiophen-2-yl-methyl, Imidazol-4-yl-methyl, Methylsulfanyethyl, Phenyl, Benzyl, Pyridin-3-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl, Aminopropyl oder 3-Cyanbenzyl, ferner Pyridin-2-yl, 2- oder 4-Fluorphenyl oder 4-Hydroxyphenyl,

R^2 bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

m bedeutet vorzugsweise 2.

E bedeutet vorzugsweise z.B. 1,4-Phenylen oder 1,4-Piperidinyl.

W bedeutet vorzugsweise z.B. 2-Methylsulfonylphenyl, 4-Pyridinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, Dimethylamino, Diethylamino, Piperazinyl, Morpholin-4-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1- oder -4-yl oder Phenyl.

Wenn E 1,4-Piperidinyl bedeutet, dann ist W vorzugsweise auch z.B. Isopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teiformeln Ia bis Im ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^2 oder $COOR^2$ substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet;

in Ib Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann, bedeutet;

in Ic Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 , SO_2A , SO_2NH_2 , $COOR^2$ oder CN substituiertes Phenyl bedeutet;

in Id D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet;

in Ie R^1 H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR^2 , Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann, bedeutet;

in If E 1,4-Phenylen oder 1,4-Piperidinyl bedeutet;

in Ig Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 , SO_2A , SO_2NH_2 , $COOR^2$ oder CN substituiertes Phenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

W Ar, Het oder $N(R^2)_2$ und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 , bedeuten;

in Ih Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A , $COOR^2$, SO_2NH_2 oder CN substituiertes Phenyl ,

Het Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxo-piperazinyl, Pyrazinyl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, Mor-

pholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl,

W Ar, Het oder $N(R^2)_2$
und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 ,
bedeuten;

in li D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^2
oder $COOR^2$ substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes
oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl,

R^1 H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thio-
phen, Imidazol, Indol, SR^2 , Cycloalkyl oder Phenyl substi-
tuiert sein kann,

R^2 H oder A,

E 1,4-Phenylen oder 1,4-Piperidinyl,

W Ar, Het oder $N(R^2)_2$

und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 ,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA,
 SO_2A , $COOR^2$, SO_2NH_2 oder CN substituiertes Phenyl ,

Het Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl,
2-Oxo-piperazinyl, Pyrazinyl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, Mor-
pholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-
Oxo-pyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl,

Hal F, Cl oder Br,

n 0 oder 1,

m 1 oder 2

bedeuten;

in Ij D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes
Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal sub-
stituiertes Pyridyl,

R^1 H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thio-
phen, Imidazol, Indol, SR^2 , Cycloalkyl oder Phenyl substi-
tuiert sein kann,

R^2 H oder A,
 E 1,4-Phenylen,
 W 2-Methylsulfonylphenyl,
 X NH oder O,
 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ,
 n 0
 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate;

in I_k D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl,

R^1 H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR^2 , Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,

R^2 H oder A,

E 1,4-Piperidinyl,

W Het,

Het Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 2-Oxopiperazinyl, Pyrazinyl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl,

X NH oder O,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ,

n 0 oder 1

bedeuten;

in II R^1 H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR^2 , Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
 einfach durch Hal oder OH substituiertes Phenyl oder Pyridyl;

bedeutet;

in Im D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl,
R¹ H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR², Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
R² H oder A,
E 1,4-Piperidinyl,
W Het, R² oder Cycloalkyl,
Het Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxo-piperazinyl, Pyrazinyl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, Morpholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl,
X NH oder O,
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃,
n 0 oder 1
bedeuten;
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewandten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt. In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel IV kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktions temperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie

Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernt werden können, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl-

oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperatur

ren für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Amei-

sensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Biphenyl-SO₂NH₂-Gruppe wird vorzugsweise in Form ihres tert.-Butylderivates eingesetzt. Die Abspaltung der tert.-Butylgruppe erfolgt z.B. mit TFA mit oder ohne Zusatz eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise unter Zusatz einer geringen Menge an Anisol (1-10 Vol %).

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere Rest(e) R¹, D, E und/oder W in einen oder mehrere Rest(e) R¹, D, E, und/oder W umwandelt, z.B. indem man eine Aminogruppe acyliert oder Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkyhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Bedeutet W 1,4-Piperidinyl, so kann die Alkylierung des Piperidin-Stickstoffs nach üblichen Methoden der reduktiven Aminierung erfolgen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Arzneimittel können in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Atherosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwi-

schen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

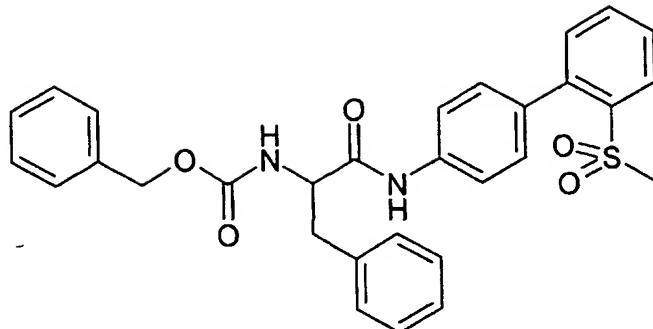
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

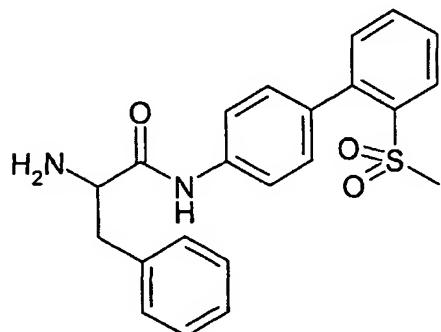
Beispiel 1

1.1 Zu einer Lösung von 3,0 g (R)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-phenylpropionsäure (Z-D-Phenylalanin), 2,52 g 2'-Methylsulfonyl-biphenyl-4-ylamin, 1,93 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid, Hydrochlorid (DAPECI) und 1,43 g 1-Hydroxybenzotriazol (HOEt) in 25 ml DMF gibt man 1,08 g 4-Methylmorpholin und röhrt 40 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert. Man erhält [(R)-1-(2'-Methylsulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-carbaminsäurebenzylester ("AA"), ESI 529,



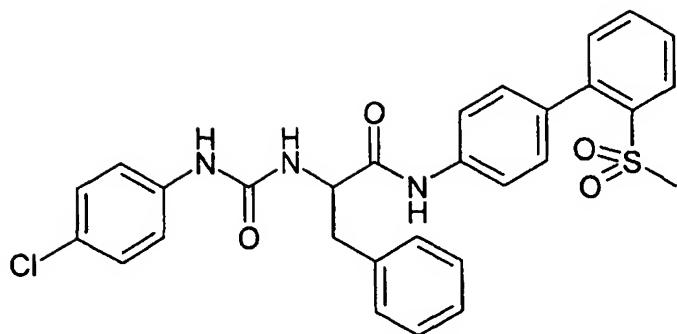
"AA".

1.2 Eine Lösung von 4,39 g "AA" in 50 ml Methanol wird mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Petrolether/Ethylacetat) chromatographiert. Man erhält (R)-2-Amino-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid ("AB"), ESI 395,



"AB".

1.3 Zu einer Lösung von 200 mg "AB" in 5 ml Dichlormethan gibt man 81 mg 4-Chlorphenylisocyanat und röhrt 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man gibt anschließend 200 mg Tris-(2-aminoethyl)-amin-polystyrol (Polyaminharz) zu, röhrt 18 Stunden bei Raumtemperatur nach und trennt das Harz ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 548,



IC_{50} (Xa) = $8,6 \times 10^{-8}$ M;

IC_{50} (VIIa) = $6,5 \times 10^{-8}$ M;

Beispiel 2

2.1 Eine Lösung von 3,0 g (R)-2-Aminopropionsäure (D-Alanin) und 5,63 g Natriumhydrogencarbonat in 50 ml Wasser wird auf 80° erhitzt. Man gibt 10,3 g 4-Chlorphenylisocyanat dazu und röhrt 1 Stunde bei 80° nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-propionsäure ("BA"), ESI 243.

2.2 Eine Lösung von 68 mg "BA", 62 mg 2'-Methylsulfonyl-biphenyl-4-ylamin ("BB"), 54 mg DAPECI und 38 mg HOBt in 1ml DMF wird mit 28 mg 4-Methylmorpholin versetzt und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert. Man erhält (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid, ESI 472.

Analog erhält man durch Umsetzung von "BB" mit

(S)-2-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-pentansäure,

(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-pentansäure,

2-(3-Phenyl-ureido)-3-(thiophen-2-yl)-propionsäure,

2-(3-Phenyl-ureido)-3-(3*H*-imidazol-4-yl)-propionsäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-hexansäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-4-(methylsulfanyl)-buttersäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-2-phenyl-essigsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure
(R)-2-[3-(4-Methylphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure
(R)-2-(3-Pyridin-4-yl-ureido)-pentansäure,
(S)-2-(3-Pyridin-4-yl-ureido)-pentansäure,
(R)-2-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-pentansäure,
(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-pentansäure,
(R)-2-(3-Pyridin-3-yl-ureido)-pentansäure,
(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-(pyridin-3-yl)-propionsäure,
(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-(indol-3-yl)-propionsäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-propionsäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-essigsäure,
(S)-2-[3-(3-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(2-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Ethoxyphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Methylphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(2-Methoxyphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(3-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(2-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Ethoxyphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(2-Methoxyphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-5-BOC-amino-valeriansäure,
(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-cyclopropyl-propionsäure,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-(methylsulfanyl)-buttersäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-propionsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-essigsäure,
(R)-2-[3-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Bromphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-hexansäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-pentansäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-pentansäure,
(S)-2-[3-(4-Methoxyphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Bromphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Iodphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Fluorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Methoxyphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Bromphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Iodphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Fluorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(3-Trifluorophenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(3-Trifluorophenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid, ESI 467; IC₅₀ (Xa) = 3,8 x 10⁻⁶ M;

IC₅₀ (VIIa) = 2,7 x 10⁻⁶ M;

(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid, ESI 466; IC₅₀ (Xa) = 2 x 10⁻⁶ M;

IC₅₀ (VIIa) = 9,3 x 10⁻⁷ M;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(thiophen-2-yl)-propionamid, ESI 520; IC₅₀ (Xa) = 1,2 x 10⁻⁶ M;

IC₅₀ (VIIa) = 7,5 x 10⁻⁷ M;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(3*H*-imidazol-4-yl)-propionamid, ESI 504; IC₅₀ (Xa) = 2 x 10⁻⁶ M;

IC₅₀ (VIIa) = 2 x 10⁻⁶ M;

(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-hexansäureamid, ESI 480; IC₅₀ (Xa) = 3 x 10⁻⁶ M; IC₅₀ (VIIa) = 1,7 x 10⁻⁷ M;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-methylsulfonyl-butyramid, ESI 498; IC₅₀ (Xa) = 2,3 x 10⁻⁶ M;

IC₅₀ (VIIa) = 1,8 x 10⁻⁶ M;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid, ESI 500; IC₅₀ (Xa) = 2,3 x 10⁻⁶ M;

IC₅₀ (VIIa) = 2 x 10⁻⁶ M;

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 548;

(R)-2-[3-(4-Methylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 528;

(R)-2-(3-Pyridin-4-yl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid, ESI 467;

(S)-2-(3-Pyridin-4-yl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid, ESI 467;

(R)-2-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid, ESI 467;

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid, ESI 466;

(R)-2-(3-Pyridin-3-yl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid, ESI 467;

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-propionamid, ESI 515;

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(indol-3-yl)-propionamid, ESI 553;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid, ESI 438;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid, ESI 424;

(S)-2-[3-(3-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 548;

(S)-2-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 582;

(S)-2-[3-(2-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 548;

(S)-2-[3-(4-Ethoxyphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 558;

(S)-2-[3-(4-Methylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 528;

(S)-2-[3-(2-Methoxyphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 544;

(S)-2-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 586;

(R)-2-[3-(3-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 548;

(R)-2-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 582;

(R)-2-[3-(2-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 548;

(R)-2-[3-(4-Ethoxyphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 558;

(R)-2-[3-(2-Methoxyphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 544;

(R)-2-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 586;

2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-5-BOC-amino-valeriansäureamid,

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 514;

(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 514;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-cyclopropyl-propionamid;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-methylsulfanyl-butyramid, ESI 532;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid, ESI 472;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid, ESI 458;

2-[3-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Bromphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 562;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-hexansäureamid, ESI 514;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid, ESI 534;

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-methyl-pentansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-methyl-pentansäureamid,

(S)-2-[3-(4-Methoxyphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 544;

(S)-2-[3-(4-Bromphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Iodphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 640;

(S)-2-[3-(4-Fluorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 532;

(S)-2-[3-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Methoxyphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 544;

(R)-2-[3-(4-Bromphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Iodphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 640;

(R)-2-[3-(4-Fluorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 532;

(S)-2-[3-(3-Trifluormethylphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 582;

(R)-2-[3-(3-Trifluormethylphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid, ESI 582.

Beispiel 2a

Nach Abspaltung der BOC-Schutzgruppe erhält man aus 2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-5-BOC-amino-valeriansäureamid die Verbindung

2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-5-amino-valeriansäureamid, Hydrochlorid, ESI 481.

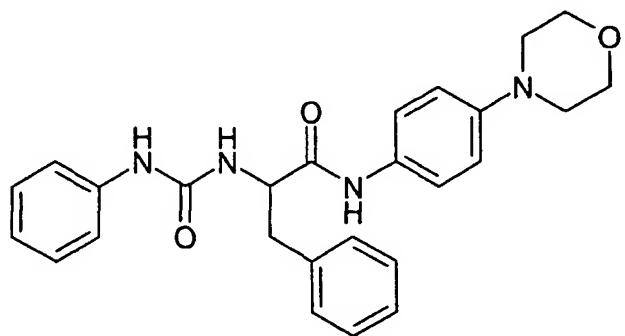
Beispiel 3

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 4-(Morpholin-4-yl)-anilin mit

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-valeriansäure,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-3-(3-cyanphenyl)-propionsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-capronsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-(methylsulfonyl)-buttersäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-valeriansäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-valeriansäure,

die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 445



2-(3-Phenyl-ureido)-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,
ESI 397;

(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 445;
2-(3-Phenyl-ureido)-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(3-cyanphenyl)-propionamid, ESI 470;
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-capronsäureamid, ESI 445;
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methylsulfanyl-butyramid, ESI 463;
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-propionamid, ESI 403;
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 445;
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 445.

Beispiel 4

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(Pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methylamin mit

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-valeriansäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-capronsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-(methylsulfanyl)-buttersäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-propionsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-(thiophen-2-yl)-propionsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-(indol-3-yl)-propionsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-valeriansäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-valeriansäure,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-valeriansäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-buttersäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-buttersäure,
(R)-2-[3-(3-Chlor-pyridin-6-yl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3,3,3-trifluor-propionsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-(pyridin-2-yl)-essigsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-(tert.-butyl)-essigsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-(tert.-butyl)-essigsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-(2-fluorophenyl)-essigsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-(4-fluorophenyl)-essigsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-(4-fluorophenyl)-essigsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-(4-hydroxyphenyl)-essigsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-(4-hydroxyphenyl)-essigsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-essigsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 458



(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 458;

2-(3-Phenyl-ureido)-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-valeriansäureamid, ESI 410;

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 478;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-capronsäureamid, ESI 458;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methylsulfanyl-butyramid, ESI 476;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-propionamid, ESI 416;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(thiophen-2-yl)-propionamid, ESI 498;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(indol-3-yl)-propionamid, ESI 531;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-valeriansäureamid, ESI 444; IC₅₀ (Xa) = 5,8 × 10⁻⁷ M;

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 459;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 459; IC₅₀ (Xa) = 4,1 × 10⁻⁷ M;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 478; IC₅₀ (Xa) = 5,5 × 10⁻⁸ M;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methyl-buttersäureamid, ESI 444;

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methyl-buttersäureamid, ESI 444;

(R)-2-[3-(3-Chlorpyridin-6-yl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3,3,3,-trifluor-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(pyridin-2-yl)-acetamid, ESI 479;
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(tert.-butyl)-acetamid, ESI 458;
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(tert.-butyl)-acetamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2-fluorophenyl)-acetamid, ESI 496;
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamid, ESI 496;
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(4-hydroxyphenyl)-acetamid, ESI 494;
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(4-hydroxyphenyl)-acetamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid, ESI 402;
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 492;
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 492;
2-[3-(3-Chlorpyridin-6-yl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-acetamid, ESI 536.

Beispiel 5

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von C-Biphenyl-2yl-methylamin mit

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-valeriansäure,

die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(biphenyl-2-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid, ESI 450;
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(biphenyl-2-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid, ESI 450;
2-(3-Phenyl-ureido)-N-(biphenyl-2-ylmethyl)-valeriansäureamid, ESI 402.

Beispiel 6

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 2'-Methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-methylamin mit

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-3-phenyl-propionsäure,
2-(3-Phenyl-ureido)-valeriansäure,

die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid, ESI 528;
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid, ESI 528;
2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-valeriansäureamid, ESI 480.

Beispiel 7

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(Pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-amin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-pentansäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid;
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 464;
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl]-pentansäureamid, ESI 430;
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid, ESI 478.

Beispiel 8

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 2'-tert.-Butyl-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-amin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

die nachstehende Verbindung

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-tert.-butyl-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid

und nach Abspaltung der Schutzgruppe die Verbindung

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid.

Beispiel 9

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-amin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

die nachstehende Verbindung

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid.

Beispiel 10

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-Isopropyl-piperidin-4-ylamin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-valeriansäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid;

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid, ESI 443;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-valeriansäureamid, Hydrochlorid, ESI 395;

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 429.

Beispiel 11

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-methylamin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-phenyl-propionamid;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 471.

Beispiel 12

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-anilin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 491,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 491.

Beispiel 13

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenylamin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure

die nachstehende Verbindung

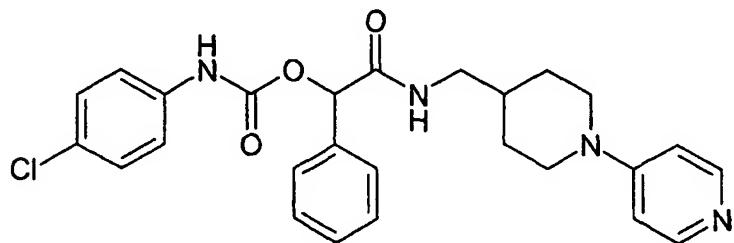
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid.

Beispiel 14

14.1 Eine Lösung von 2,0 g D/L-Mandelsäure in 20 ml Dichlormethan wird mit 2,0 g Chlorphenylisocyanat und 100 mg Dibutylzinnndilaureat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-phenylessigsäure ("CA"), ESI 306.

14.2 Eine Lösung von 100 mg "CA", 63 mg 1-(Pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methylamin, 63 mg DAPC1 und 45 mg HOBt in 2 ml DMF wird mit 36 ml 4-Methylmorpholin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 479,



IC_{50} (Xa) = $7,1 \times 10^{-8}$ M.

Analog erhält man ausgehend von (R)- und (S)-Mandelsäure die nachstehenden Verbindungen

(S)- 2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 479 und

(R)- 2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 479,

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(Pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methylamin mit

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-essigsäure,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-propionsäure,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(2-fluorphenyl)-essigsäure,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(4-chlorphenyl)-essigsäure,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(2-chlorphenyl)-essigsäure,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(3-chlorphenyl)-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid, ESI 403;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-propionamid, ESI 417.

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(2-fluorophenyl)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid, ESI 497;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(4-chlorphenyl)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid, ESI 513;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(2-chlorphenyl)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid, ESI 513;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(3-chlorphenyl)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid, ESI 513;

Beispiel 15

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-Cyclopentyl-piperidin-4-yl-amin mit

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-cyclopentyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, ESI 469;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-cyclopentyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, ESI 469;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-cyclopentyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid, ESI 455.

Beispiel 16

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-anilin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 477,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid.

Beispiel 17

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 4-(Piperidin-1-yl)-anilin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(piperidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 477,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(piperidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 477;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 463.

Beispiel 18

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 4-Diethylamino-anilin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-diethylamino-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 465;
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-diethylamino-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 465;
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-diethylamino-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 451.

Analog erhält man die Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-dimethylamino-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 437;
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-dimethylamino-phenyl]-3-phenyl-propionamid, ESI 437.

Beispiel 19

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-amin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure

die nachstehende Verbindung

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, ESI 485.

Beispiel 20

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 4-Aminomethyl-1-BOC-piperidin mit

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-pentansäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-pentansäure,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-4-methyl-pentansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-4-methyl-pentansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid, ESI 501.

Beispiel 20a

Durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe mit HCl in Dioxan erhält man aus den in Beispiel 20 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Piperidinderivate

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid, ESI 415;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid, ESI 415;

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 381;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 381;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 401.

Beispiel 21

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von (1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-methylamin mit

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-pentansäure,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methyl-pentansäure,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, ESI 457;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, ESI 457;

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-4-methyl-pentansäureamid, ESI 423;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-4-methyl-pentansäureamid, ESI 423;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid, ESI 443.

Beispiel 21a

Aus (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid erhält man die freie Base durch Verteilen zwischen Ethylacetat und 1 N NaOH und anschließendem Entfernen der Lösungsmittel.

120 mg (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid wird in 4 ml Dichlormethan und 2 ml Aceton gelöst und mit 0,1 ml Essigsäure und 300 mg Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Nach Entfernen der Lösungsmittel erhält man (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid, ESI 443.

Beispiel 22

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 4-(4-BOC-piperazin-1-yl)-anilin mit

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(4-BOC-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(4-BOC-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid,

und daraus durch BOC-Gruppen-Abspaltung

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid, ESI 478,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid, ESI 478,

Beispiel 23

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-Cyclohexyl-piperidin-4-yl-amin mit

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-phenyl-propionsäure,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-cyclohexyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid, ESI 483;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-cyclohexyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid, Hydrochlorid, ESI 483;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-cyclohexyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid.

Beispiel 24

Analog Beispiel 14 erhält man durch Umsetzung von 4-(Morpholin-4-yl)-anilin mit

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-essigsäure,

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-propionsäure,

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 390;

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-propionamid, ESI 404;

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 466.

Beispiel 25

Analog Beispiel 14 erhält man durch Umsetzung von "BB" mit

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-essigsäure,

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-propionsäure,

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-phenyl-essigsäure,

die nachstehenden Verbindungen

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid, ESI 459;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid, ESI 473;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid.

Beispiel 26

Analog Beispiel 14 erhält man

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(piperidin-4-yl-methyl)-2-phenyl-acetamid, Trifluoracetat, ESI 402;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(1-isopropyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 444;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(4-dimethylamino-benzyl)-2-phenyl-acetamid, ESI 438;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(morpholin-4-yl)-benzyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 480;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(1-cyclohexyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 485;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 485;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 470;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(2-methyl-propyl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 458;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(1-ethyl-propyl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 472;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-benzyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 488;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 492;

2-[*N*-(4-Cyanphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 470;

2-[*N*-(3-Cyanphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 470;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 478;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-cyclohexyl-acetamid, ESI 485;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 466;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3,3,3-trifluor-propionamid, ESI 471;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(piperazin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 465;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[3-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 478;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 479;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, ESI 485.

Beispiel 27

Analog Beispiel 4 erhält man

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 478;

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4,4,4-trifluor-buttyramid, ESI 484;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-cyanphenyl)-propionamid, ESI 482; .

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(3-cyanphenyl)-propionamid, ESI 483;

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(3-cyanphenyl)-propionamid, ESI 517;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(3-aminocarbonyl-phenyl)-propionamid, ESI 500;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(3-aminocarbonyl-phenyl)-propionamid, ESI 501;

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(3-aminocarbonyl-phenyl)-propionamid, ESI 535;

(R)-2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 477;

(R)-2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 491;

(R)-2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 478;

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, ESI 484;

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, ESI 484;

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, ESI 480;

(R)-2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[1-isopropyl-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, ESI 449.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

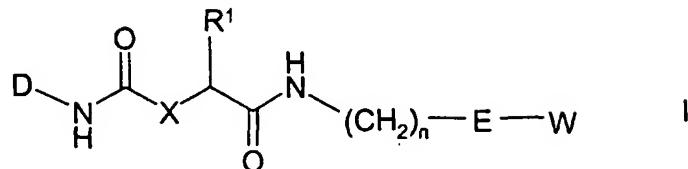
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

D	unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR ² , N(R ²) ₂ , NO ₂ , CN, COOR ² oder CON(R ²) ₂ substituiertes Phenyl oder Pyridyl,
R ¹	H, Ar, Het, Cycloalkyl oder A, das durch OR ² , SR ² , N(R ²) ₂ , Ar, Het, Cycloalkyl, CN, COOR ² oder CON(R ²) ₂ substituiert sein kann,
R ²	H oder A,
E	Phenylen, das ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR ² , N(R ²) ₂ , NO ₂ , CN, COOR ² oder CON(R ²) ₂ substituiert sein kann, oder Piperidin-1,4-diyl,
W	Ar, Het oder N(R ²) ₂ und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R ² oder Cycloalkyl,
X	NH oder O,
A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR ² , N(R ²) ₂ , NO ₂ , CN, COOR ² , CON(R ²) ₂ , NR ² COA, NR ² SO ₂ A, COR ² , SO ₂ NR ² , SO ₃ H oder S(O) _m A substituiertes Phenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, COR², SO₂NR², SO₃H oder S(O)_mA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0 oder 1,

m 0, 1 oder 2 bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR² oder COOR² substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann, bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 - Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes Phenyl bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
5. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 - D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 - R¹ H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR², Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 - E 1,4-Phenyl oder 1,4-Piperidinyl bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 , SO_2A , SO_2NH_2 , $COOR^2$ oder CN substituiertes Phenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

W Ar, Het oder $N(R^2)_2$
und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 ,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A , $COOR^2$, SO_2NH_2 oder CN substituiertes Phenyl ,

Het Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl,

W Ar, Het oder $N(R^2)_2$
und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 ,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR² oder COOR² substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl,

R¹ H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR², Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,

R² H oder A,

E 1,4-Phenyl oder 1,4-Piperidinyl,

W Ar, Het oder N(R²)₂
und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R²,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO₂A, COOR², SO₂NH₂ oder CN substituiertes Phenyl,

Het Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxo-piperazinyl, Pyrazinyl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, Morpholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl,

Hal F, Cl oder Br,

n 0 oder 1,

m 1 oder 2

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl,

R^1 H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR^2 , Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
 R^2 H oder A,
E 1,4-Phenylen,
W 2-Methylsulfonylphenyl,
X NH oder O,
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ,
n 0
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes
Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl,
 R^1 H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR^2 , Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
 R^2 H oder A,
E 1,4-Piperidinyl,
W Het,
Het Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl,
2-Oxo-piperazinyl, Pyrazinyl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, Morpholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl oder
2-Oxo-piperidin-1-yl,
X NH oder O,
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ,
n 0 oder 1
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^1 H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR^2 , Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
einfach durch Hal oder OH substituiertes Phenyl
oder Pyridyl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl,

R^1 H, Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, SR^2 , Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,

R^2 H oder A,

E 1,4-Piperidinyl,

W Het, R^2 oder Cycloalkyl

Het Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxo-piperazinyl, Pyrazinyl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, Morpholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl,

X NH oder O,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ,

n 0 oder 1

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

15. Verbindungen gemäß Anspruch 1

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid,
(S)-2-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(thiophen-2-yl)-propionamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(3*H*-imidazol-4-yl)-propionamid,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-hexansäureamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-methylsulfanyl-butyramid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Methylphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-(3-Pyridin-4-yl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid,

(S)-2-(3-Pyridin-4-yl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid,

(R)-2-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid,

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid,

(R)-2-(3-Pyridin-3-yl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-pentansäureamid,

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-propionamid,

(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(indol-3-yl)-propionamid,

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid,

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

(S)-2-[3-(3-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(2-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Ethoxyphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Methylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(2-Methoxyphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(3-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(2-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Ethoxyphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(2-Methoxyphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-5-BOC-aminovaleriansäureamid,
(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-cyclopropyl-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-methylsulfanyl-butyramid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
2-[3-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Bromphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-ureido]-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-hexansäureamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-methyl-pentansäureamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-methyl-pentansäureamid,
(S)-2-[3-(4-Methoxyphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(S)-2-[3-(4-Bromphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(S)-2-[3-(4-Iodphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(S)-2-[3-(4-Fluorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(S)-2-[3-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Methoxyphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Bromphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Iodphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Fluorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(S)-2-[3-(3-Trifluormethylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(3-Trifluormethylphenyl)-ureido]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-5-amino-valeriansäureamid,
(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(3-cyanphenyl)-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-capronsäureamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methylsulfonyl-butyramid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-propionamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,
(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-phenyl-propionamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-valeriansäureamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-capronsäureamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methylsulfonyl-butyramid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(thiophen-2-yl)-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(indol-3-yl)-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-valeriansäureamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methyl-valeriansäureamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methyl-valeriansäureamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methyl-buttersäureamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4-methyl-buttersäureamid,
(R)-2-[3-(3-Chlorpyridin-6-yl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3,3,3,-trifluor-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(pyridin-2-yl)-acetamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(tert.-butyl)-acetamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(tert.-butyl)-acetamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(4-fluorphenyl)-acetamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(4-fluorphenyl)-acetamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(4-hydroxyphenyl)-acetamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(4-hydroxyphenyl)-acetamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-phenyl-propionamid,
2-[3-(3-Chlorpyridin-6-yl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-acetamid,
(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(biphenyl-2-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(biphenyl-2-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-(biphenyl-2-ylmethyl)-valeriansäureamid,
(S)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-N-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-valeriansäureamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid;
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl]-pentansäureamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-tert.-butyl-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-(2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-valeriansäureamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-propionamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(2-fluorophenyl)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(4-chlorphenyl)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(2-chlorphenyl)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-2-(3-chlorphenyl)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-acetamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-cyclopentyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-cyclopentyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-cyclopentyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(piperidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(piperidin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-diethylamino-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-diethylamino-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-diethylamino-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-dimethylamino-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-dimethylamino-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-4-methyl-pentansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-4-methyl-pentansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(1-BOC-piperidin-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-4-methyl-pentansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-4-methyl-pentansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-(piperidin-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-4-methyl-pentansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-4-methyl-pentansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(4-BOC-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(4-BOC-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-cyclohexyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-cyclohexyl-piperidin-4-yl]-3-phenyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[1-cyclohexyl-piperidin-4-yl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-propionamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid,
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(piperidin-4-yl-methyl)-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(1-isopropyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(4-dimethylamino-benzyl)-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(morpholin-4-yl)-benzyl]-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(1-cyclohexyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-phenyl-acetamid
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(2-methyl-propyl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(1-ethyl-propyl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-benzyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(4-Cyanphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(3-Cyanphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-cyclohexyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3,3,3-trifluor-propionamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(piperazin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[3-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-4,4,4-trifluor-butyramid,

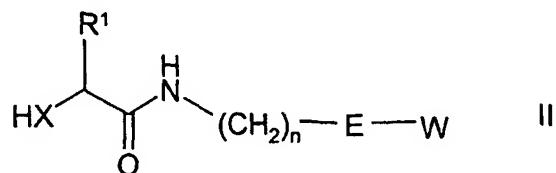
2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-cyanphenyl)-propionamid;

2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(3-cyanphenyl)-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(3-cyanphenyl)-propionamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(3-aminocarbonyl-phenyl)-propionamid,
2-(3-Phenyl-ureido)-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(3-aminocarbonyl-phenyl)-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(3-aminocarbonyl-phenyl)-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[1-isopropyl-piperidin-4-yl-methyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-15 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 , E , W , X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III



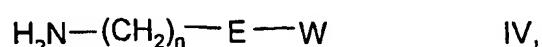
worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

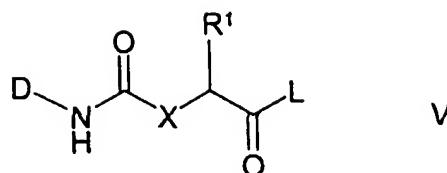
oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin E , W und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R^1 , X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

d) indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

c) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

17. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
18. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
19. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihre

pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

20. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
21. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
22. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
 - (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
 - (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
23. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07C317/32	C07D213/75	C07D333/24	C07D233/64	C07C323/52
	C07D209/20	C07D295/135	C07D401/04	C07C275/42	C07C311/45
	C07D413/04	A61K31/175	A61K31/4402	A61K31/381	A61K31/4172

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COMGENEX PRODUCT LIST, 16 September 1999 (1999-09-16), XP002191303 Chemcats accession No. 2001:838701, 676259-676255, 676253-676251, 676249, 676247-676245, 667218-667212, 667210, 667209-667202, 667200-667198, 667196-667195 ---	1-14
A	WO 94 22907 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AG ;STILZ HANS ULRICH (DE); KNOLLE JOCH) 13 October 1994 (1994-10-13) page 24, line 11 -page 25, line 17; claims; examples --- -/-	1-23

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2002

Date of mailing of the international search report

25/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/405 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 17041 A (MONSANTO CO ;SEARLE & CO (US); TOTH MIHALY V (US); ADAMS STEVEN P) 4 August 1994 (1994-08-04) page 48 -page 50; claims; examples -----	1-23
A	WO 00 39118 A (BEIGHT DOUGLAS WADE ;DENNY CARL PENMAN (US); GOODSON THEODORE JUNI) 6 July 2000 (2000-07-06) cited in the application page 1, line 9 - line 26; claims -----	1-23

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

27 February 2002

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13545

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9422907	A 13-10-1994	DE 4309867 A1		29-09-1994
		AT 167483 T		15-07-1998
		AU 679509 B2		03-07-1997
		AU 6375494 A		24-10-1994
		CA 2155843 A1		13-10-1994
		DE 59406279 D1		23-07-1998
		DK 689549 T3		01-02-1999
		WO 9422907 A1		13-10-1994
		EP 0689549 A1		03-01-1996
		ES 2119187 T3		01-10-1998
		HU 73409 A2		29-07-1996
		IL 109135 A		12-03-1999
		JP 8508267 T		03-09-1996
		US 5703050 A		30-12-1997
		ZA 9402124 A		10-11-1994
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9417041	A 04-08-1994	US 5314902 A		24-05-1994
		AU 6028694 A		15-08-1994
		WO 9417041 A1		04-08-1994
		US 5475025 A		12-12-1995
		US 5624956 A		29-04-1997
-----	-----	-----	-----	-----
WO 0039118	A 06-07-2000	AU 2055500 A		31-07-2000
		EP 1140903 A1		10-10-2001
		WO 0039118 A1		06-07-2000
-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PC 1, EP 01/13545

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C07C317/32	C07D213/75	C07D333/24	C07D233/64	C07C323/52
	C07D209/20	C07D295/135	C07D401/04	C07C275/42	C07C311/45
	C07D413/04	A61K31/175	A61K31/4402	A61K31/381	A61K31/4172

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	COMGENEX PRODUCT LIST, 16. September 1999 (1999-09-16), XP002191303 Chemcats accession No. 2001:838701, 676259-676255, 676253-676251, 676249, 676247-676245, 667218-667212, 667210, 667209-667202, 667200-667198, 667196-667195 ---	1-14
A	WO 94 22907 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AG ;STILZ HANS ULRICH (DE); KNOLLE JOCH) 13. Oktober 1994 (1994-10-13) Seite 24, Zeile 11 -Seite 25, Zeile 17; Ansprüche; Beispiele ---	1-23

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Februar 2002

Absendeadatum des internationalen Recherchenberichts

25/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/13545A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/405 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 17041 A (MONSANTO CO ;SEARLE & CO (US); TOTH MIHALY V (US); ADAMS STEVEN P) 4. August 1994 (1994-08-04) Seite 48 -Seite 50; Ansprüche; Beispiele ---	1-23
A	WO 00 39118 A (BEIGHT DOUGLAS WADE ;DENNY CARL PENMAN (US); GOODSON THEODORE JUNI) 6. Juli 2000 (2000-07-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 9 - Zeile 26; Ansprüche -----	1-23

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

27. Februar 2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13545

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9422907	A	13-10-1994	DE	4309867 A1		29-09-1994
			AT	167483 T		15-07-1998
			AU	679509 B2		03-07-1997
			AU	6375494 A		24-10-1994
			CA	2155843 A1		13-10-1994
			DE	59406279 D1		23-07-1998
			DK	689549 T3		01-02-1999
			WO	9422907 A1		13-10-1994
			EP	0689549 A1		03-01-1996
			ES	2119187 T3		01-10-1998
			HU	73409 A2		29-07-1996
			IL	109135 A		12-03-1999
			JP	8508267 T		03-09-1996
			US	5703050 A		30-12-1997
			ZA	9402124 A		10-11-1994

WO 9417041	A	04-08-1994	US	5314902 A		24-05-1994
			AU	6028694 A		15-08-1994
			WO	9417041 A1		04-08-1994
			US	5475025 A		12-12-1995
			US	5624956 A		29-04-1997

WO 0039118	A	06-07-2000	AU	2055500 A		31-07-2000
			EP	1140903 A1		10-10-2001
			WO	0039118 A1		06-07-2000
